

THESIS

MUNICH

1967

DIE BEEINFLUSSUNG DER IMMUNREAKTION
DURCH EXTRAKORPORALE RÖNTGENBESTRAHLUNGEN
DES BLUTES BEI DER RATTE

Michael Fischer

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. R. Zenker

EXPERIMENTELLE ABTEILUNG

Leiter: Professor Dr. W. Brendel

DIE BEEINFLUSSUNG DER IMMUNREAKTION
DURCH EXTRAKORPORALE RÖNTGENBESTRAHLUNGEN
DES BLUTES BEI DER RATTE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Michael Fischer
aus Reichenberg

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. H. PICHLMAIER
Mitberichterstatter:	Professor Dr. R. ZENKER
Dekan:	Professor Dr. W. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 14.3.1967

Mortui viventes obligant

DEM EHRENDEN GEDENKEN
MEINES IN RUSSLAND VERMISSTEN VATERS

Dr. jur. Adolf Fischer

GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	5
B. MATERIAL UND METHODEN	6
I. Extrakorporale Blutbestrahlung	7
II. Ganzkörperbestrahlung	8
III. Hauttransplantation	9
C. ERGEBNISSE	10
I. Extrakorporale Blutbestrahlung	10
II. Ganzkörper- und kombinierte Bestrahlung	14
III. Hauttransplantation	16
D. DISKUSSION	18
I. Die Bestrahlungswirkung auf die Lymphozyten im Blut	18
II. Veränderungen des Immungeschehens im Empfängerorganismus	21
E. ZUSAMMENFASSUNG	24
LITERATURVERZEICHNIS	25
ANHANG (Tabellen)	29

A. EINLEITUNG

Der Ersatz funktionsuntüchtiger Organe gewinnt heute immer mehr an Bedeutung. Mit Prothesen, mit totem Material lassen sich gute Ergebnisse gewinnen. Die Transplantation lebender homologer Organe bringt dagegen große Schwierigkeiten mit sich: Sie scheitert an der Reaktion des individualspezifischen Immunsystems des Empfängers, dessen enge Beziehung zum Lymphsystem des Organismus inzwischen eindeutig bewiesen ist (22).

Dieses weitverzweigte System auszuschalten und damit eine Transplantat-toleranz zu erzwingen, gelingt nicht. Erfolge werden bisher mit verschiedenen Medikamenten erzielt, durch die die normale Abstoßungsreaktion eines individualverschiedenen artgleichen Organtransplantats hinausgezögert wird. Dabei handelt es sich einmal um die Gruppe der Zytostatika, deren antimetabole Wirkung eine Schädigung des lymphatischen Systems herbeiführt. Zum anderen verwendet man Hormone aus der Cortison- und ACTH-Reihe, um ihre Bremswirkung auf das lymphatische System auszunützen.

In den vorliegenden Untersuchungen an 129 Inzuchtratten wurde ein neuer Weg beschritten, das Immungeschehen im Empfängerorganismus zu beeinflussen. Es wurde versucht:

- 1.) Die Lymphozyten im Blut möglichst selektiv zu vermindern.
- 2.) Die immunologischen Folgen einer derartigen Lymphzellabnahme durch Transplantation zu klären.

Extrakorporale Röntgenbestrahlungen führen bei der Ratte zu erheblichen Zellverminderungen im peripheren Blut. ARNOULD et al. (1) fanden, daß bei einer Bestrahlungsdosis von 600 bis 15.000 r die weißen Blutzellen bis auf 30 % ihres Ausgangswertes zurückgehen.

Im immunologischen Test mit transplantiert homologer Rattenhaut konnten wir so erwarten, einen Einblick in die Vorgänge zu gewinnen, die sich bei der Abstoßungsreaktion im Empfängerorganismus abspielen. Sie liefern einen weiteren Hinweis auf die immunologische Wirksamkeit der Lymphzellen.

B. MATERIAL UND METHODEN

Versuchstiere bei der extrakorporalen Blutbestrahlung und den anderen Maßnahmen waren Albino Sprague Dawley CD-Ratten (BD II) ^{x)}. Die zunächst verwendeten weiblichen ausgewachsenen Tiere mit einem Körpergewicht zwischen 285 und 380 g zeigten bei zwei, bzw. drei Zählungen (Leukozytenzählung nach Türk in der Zeiß-Zählkammer) und nachfolgender Differenzierung der nach Pappenheim-Giemsa gefärbten Blutaussstriche folgendes Normalblutbild:

Leukozyten	12.800/1 ml	(8.100 - 15.850)		
Lymphozyten	72	% (63-89 %)		
stabk. Gran.	2,5	% (0-11 %)	eos. Gran.	0,5 % (0- 3 %)
segm. Gran.	14	% (6-23 %)	baso. Gran.	0,3 % (0- 3 %)
jugendl. Gran.	2	% (0- 7 %)	Monozyten	5 % (1-20 %)

Der Anteil der Erythrozyten (Zählung nach Hayem-Bürker) betrug im Durchschnitt 4,84 Mill. /1 ml Blut.

Wesentlich höhere Leukozytosen (bis 40.000 pro 1 ml) fanden sich bei schwangeren Weibchen, die ausgeschieden wurden. Schließlich benutzten wir nur noch männliche Tiere. Diese hatten - je nach Alter - ebenfalls ein unterschiedliches Blutbild aufzuweisen:

Junge Tiere (235 g KG) 6 - 10 Wochen alt		Ausgewachsene Tiere (335 g) älter als 12 Wochen
Leukozyten	19.500/1 ml	13.400/1 ml
Lymphozyten	75 % (48-89 %)	65 % (43-83 %)
stabk. Granuloz.	2 % (0- 4 %)	2 % (0-11 %)
segm. Granuloz.	14 % (2-36 %)	23 % (9-41 %)
jugendl. Gran.	5 % (0-17 %)	2 % (0-13 %)
eos. Granuloz.	1 % (0- 2 %)	2 % (0- 6 %)
baso. Granuloz.	0	1 % (0-13 %)
Monozyten	3 % (0- 8 %)	4 % (0-10 %)

^{x)} Züchter Krull, Lemgo/Lippe

Die Erythrozyten waren mit 5,35 Mill. /1 ml Blut bei beiden Gruppen gleich.

Unabhängig von diesen alters- und geschlechtsbedingten Unterschieden ermittelten wir bei jedem einzelnen Tier den Ausgangswert jeder Zellart in zwei bis drei Ausgangsmessungen. Er wurde mit 100 % festgelegt. In allen folgenden Tabellen und Abbildungen wird auf diesen prozentualen Wert Bezug genommen. Die Nullschwankungen um den Ausgangswert betrugen bei Messungen an 73 Tieren für die vornehmlich interessierenden Lymphozyten 17,9 %.

I. EXTRAKORPORALE BLUTBESTRAHLUNG

Die Versuchstiere wurden mit Pentothal (0,5 %iges Pentothal in isotoni-scher Kochsalzlösung; davon 0,5 ml/100 g Körpergewicht intraperitoneal inji-ziert) narkotisiert. Da wir mit dieser Dosierung keine sichere Narkosebreite er-reichten, verwandten wir nur noch 10 %ige Chloralhydratlösung, von der 0,7 - 0,9 ml/100 g KG intraperitoneal gegeben wurden.

Von einem Mittelschnitt am Hals aus stellten wir die A. carotis und V. jugularis einer Seite dar. Das Blut wurde durch Gabe von 0,5 ml/100 g KG einer 1 : 5 verdünnten Heparinstandardlösung ungerinnbar. Anschließend ban-den wir ein mit physiologischer Kochsalzlösung vorgefülltes Schlauchsystem in die Gefäße ein und ließen das Blut des Tieres im System zirkulieren. Zur Kon-trolle der Strömung und Strömungsgeschwindigkeit konnte aus einer am Schlauch-system angeschlossenen Spritze helle NaCl-Lösung nachgespritzt werden (Abb. 1).

Die Bestrahlung erfolgte an einem 250 KV Siemens-Bestrahlgerät (Tiefen-therapieröhre mit Stabilipan) isoliert für das extrakorporalkreisende Blut. Die Dosis betrug einheitlich 1.000 r, bezogen auf das Gesamtblutvolumen der Rat-te, bei 0,8 mm dickem Aluminiumfilter. Die Bestrahlungszeit ließ sich bei einem Röntgenzufluß von 140 bis 200 r pro Minute (Messung mit Siemens-Strah-lendosimeter) berechnen nach

$$t \text{ (in Minuten)} = \frac{\text{KG} \cdot 1.000}{18 \cdot 4 \cdot D}$$

wobei KG = Körpergewicht der Ratte

D = Röntgenzufluß pro Minute

bedeutet.

Faktor 18 diente zur Berechnung des Blutvolumens der Ratte, das 1/18 des Körpergewichts beträgt (31). Faktor 4 gab die Menge des im Schlauch befindlichen und der Strahlung ausgesetzten Blutvolumens an. Faktor 1.000 stand für die gewünschte Gesamtdosis von 1.000 r. Die so errechneten Bestrahlungszeiten betrugen im Schnitt 20 Minuten. Tabelle 1 gibt die Daten wieder, verglichen mit den Angaben von CRONKITE (7).

Schlauch- volumen	Durchfluß ml/Minute	Strahlendosis auf Gesamtblutvolumen	Bestrahlungs- zeit
4 ml	12 - 18	1.000 r	20 Min.
900 ml	300	40.000 rad	bis 72 Std.

Tabelle 1 Daten der extrakorporalen Blutbestrahlung

Nach erfolgter Bestrahlung reinjizierten wir der Ratte das Blut aus dem extrakorporalen Schlauchsystem. Zum Abklingen der Heparinwirkung wurden 1 bis 2 ml Protamin im. gegeben, dann die Wunde verschlossen. Aus der Narkose erwacht zeigten die Ratten, abgesehen vom Einsinken des Bulbus oculi auf der Seite der Carotisligatur, keine zerebralen oder sonstigen Ausfallserscheinungen. Nach Stunden schon nahmen sie Wasser zu sich und begannen bald zu fressen. Der Gewichtssturz von 15 - 25 g war nach 7 Tagen wieder ausgeglichen.

II. GANZKÖRPERBESTRAHLUNG

Mit Äther narkotisierte Versuchsratten erhielten am Siemens-Bestrahlungsgerät einheitlich 200 r appliziert. Da sie immobilisiert waren, konnten wir bei einer Sitzung bis zu 4 Tiere verwenden. Noch in der gleichen Narkose wurde anschließend transplantiert.

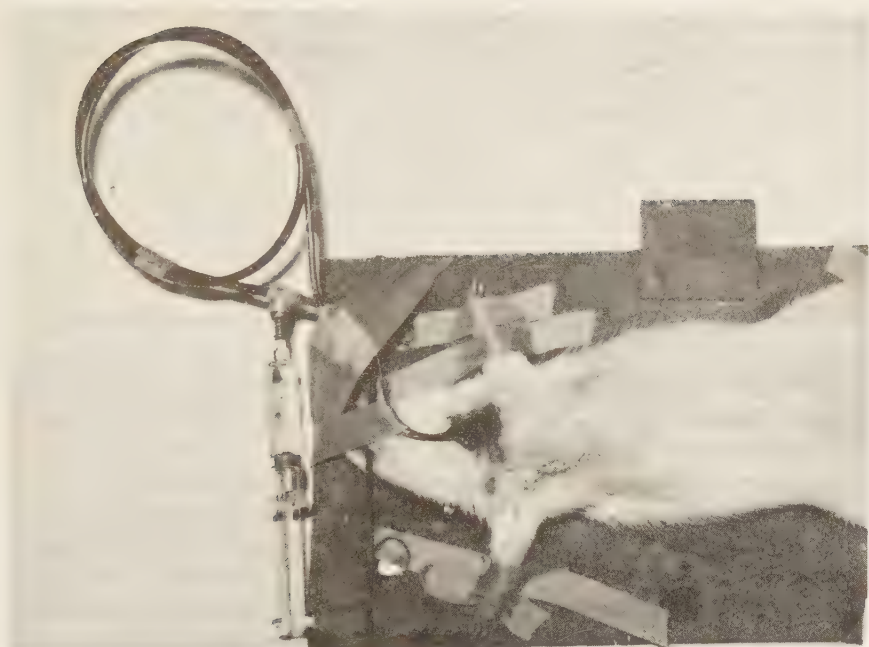


Abb. 1 Versuchsratte am extrakorporalen Kreislauf, der an den großen Halsgefäßen angelegt ist.

III. HAUTTRANSPLANTATION

Das Testgewebe in unseren Versuchen über die immunologische Wirksamkeit der Bestrahlungen war Haut. Als Spender dienten Wildratten vom Typ BD IX ^{x)}. Dem rasierten Spendetier wurden in Narkose aus der Rückenhaut 6 bzw. 8 runde 1 cm im Durchmesser große Hautstückchen mittels einer Stanzzange entnommen. Ebenso trugen wir beim Empfänger ein Paar Hautstücke am Rücken ab. Jeweils das rechtsseitige Stück wurde, von subkutanem Gewebe befreit, als Kontrolltransplantat links eingepaßt, das linke Hautstückchen verworfen. Auf die rechte Wundfläche kam das Spenderstück der Wildratte. Zur Fixierung benutzten wir einen Butyl-Akryl-Gewebekleber in der von HEISS et al. (21) beschriebenen Weise. Dennoch mußte ein Abbeißen oder Wegkratzen

^{x)} Diese Tiere wurden uns freundlicherweise von Herrn Dr. T. v. Kreybig überlassen.

der Transplantate vermieden werden: Wir banden den Versuchsratten ein Fliegendrahtgitter um den Leib. So konnten wir das Einwachsen bzw. die Abstößungsvorgänge täglich registrieren, ehe wir - optimal am 11. Tag nach Verpflanzung - das Schutzgitter wieder entfernten.

C. ERGEBNISSE

I. EXTRAKORPORALE BLUTBESTRAHLUNG

Zur extrakorporalen Blutbestrahlung mit 1.000 r verwendeten wir insgesamt 87 Ratten. Die Kanülierung der A. carotis erwies sich als so schwierig, daß nur 33 Ratten den Versuch überlebten. Davon mußten noch 7 Tiere wegen massiver postoperativer Eiterungen abgetrennt werden. In ihrem Blutbild fand sich eine erhebliche Leukozytose (s. Tab. 3).

Die verbleibenden 26 Versuchsratten zeigten schon in den ersten Stunden nach Bestrahlung eine allgemeine Verminderung ihrer Blutzellen (s. Tab. 2). Die Lymphozytenzahl im peripheren Blut sank kontinuierlich ab und durchlief zwischen dem 2. und 3. Tag nach Bestrahlung ihr Minimum mit Durchschnittswerten von 55 %. Bis über den 6. Tag hinaus blieb diese Abnahme außerhalb der gefundenen Schwankungsbreite von $\pm 19,2$ % um den Ausgangsmittelwert = 100 %. Erst nach mehr als drei Wochen wurde die ursprüngliche Zellzahl wieder erreicht (Abb. 2).

Histologische Präparate von Inguinal- und Cubitallymphknoten ließen erkennen, daß vor allem in den ersten 4 - 8 Stunden nach extrakorporaler Blutbestrahlung auch an den zentralen Stellen des Lymphsystems die Lymphzellen vermindert waren. Die Regeneration setzte hier allerdings rascher ein (s. Abb. 3, 4 und 5).

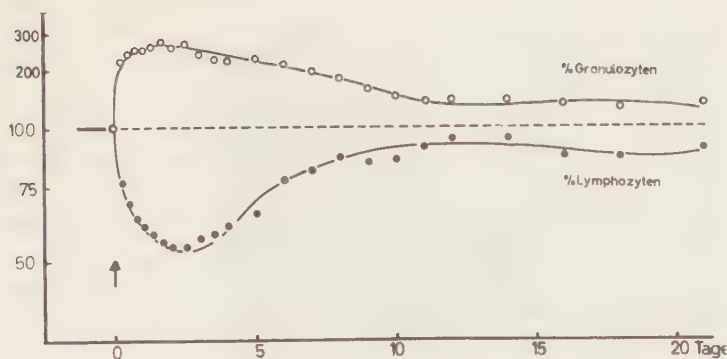


Abb. 2 Blutzellwerte von 26 Versuchsratten nach extrakorporaler Blutbestrahlung.

Abzisse: Zeit in Tagen nach Versuch

↑ = Versuch

Ordinate: Blutzellwerte in %,

von 25 bis 100 im dekadischen,

von 100 bis 300 im logarithmischen Maßstab.

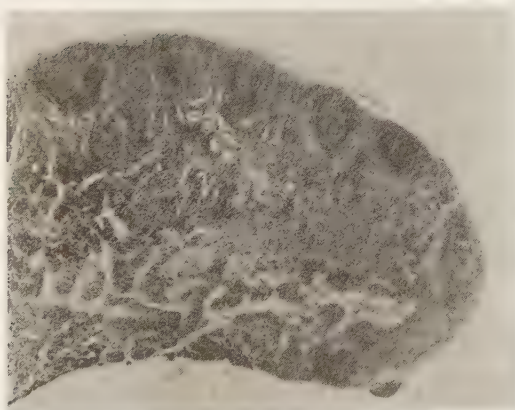


Abb. 3 Normaler Rattenlymphknoten in Ruhe (Aristophot, Vergrößerung 40-fach)

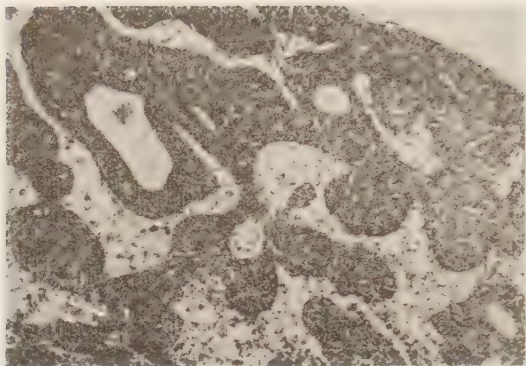


Abb. 4 Rattenlymphknoten 6 Stunden nach extrakorporaler Blutbestrahlung.

Die Lymphsinus in der Rindenzone sind stark aufgelockert und vergleichsweise leer (Entspeicherung); Follikel sind nicht deutlich ausgeprägt. (Aristophot, Vergrößerung 100-fach)

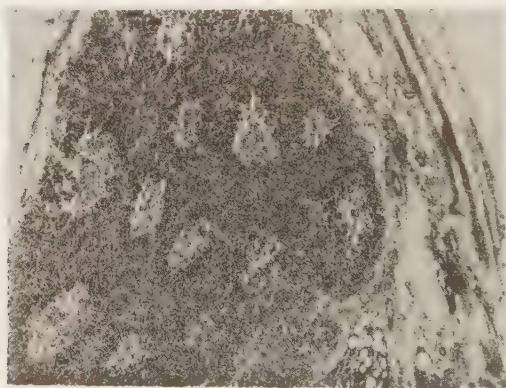


Abb. 5 Rattenlymphknoten 12 Stunden nach extrakorporaler Blutbestrahlung.

Das lymphatische Gewebe ist dicht. Zahlreiche Follikel mit deutlichen Reaktionszentren sind im ganzen Rindenbereich vorhanden. (Aristophot, Vergrößerung 100-fach)

Ganz entgegengesetzt verhielten sich die neutrophilen Granulozyten. Nur in den ersten zwei Stunden nach extrakorporaler Blutbestrahlung konnte man eine geringe Zellabnahme im peripheren Blutbild feststellen. Dann aber stiegen sie rasch an; zur Zeit des Lymphozytenminimums in der Peripherie wiesen sie am 2. und 3. Tag nach Bestrahlung ihr Maximum von mehr als 250 % des Ausgangswertes im Durchschnitt auf. Auch ihr Abfall zum Normbereich dauerte mehr als 3 Wochen (s. Abb. 2).

Die Gesamtzahl der Leukozyten verringerte sich wohl zunächst, verließ jedoch nie den normalen Schwankungsbereich.

Um bei diesen Verschiebungen der einzelnen Zellarten die Bestrahlungswirkung von Nebeneffekten deutlich abzugrenzen, injizierten wir 2 Versuchstieren 4 ml physiol. Kochsalzlösung. Diese Flüssigkeitsmenge befand sich im extrakorporalen Schlauchsystem (Tab. 1) und wurde dem Tier nach Bestrahlung reinjiziert. Die Ergebnisse dieser Kontrolluntersuchung zeigen Tab. 4 und Abb. 6, Gruppe 2: Die Zellen nahmen geringgradig ab, gingen jedoch nie über den Streubereich hinaus.

Auch der durch die Operation bedingte Stress mit seiner Auswirkung auf das Blutbild war abzugrenzen. So legten wir bei 4 Tieren für etwa 40 Minuten das extrakorporale Schlauchsystem an, ohne sie zu bestrahlen. In den ersten 24 Stunden darnach fand sich ein Lymphozytensturz im peripheren Blutbild um 25 %. Doch schon nach 2 bis 3 Tagen war diese Zellverringerung vollständig ausgeglichen und es zeigte sich eine überschießende Reaktion (Tab. 5 und Abb. 6, Gruppe 3).

Aus diesen Untersuchungen ging hervor, daß die extrakorporale Blutbestrahlung mit 1.000 r eine signifikante Verminderung der Lymphzellen im peripheren Blut bewirkte, die bis zu 3 Wochen anhielt.

Zur Verstärkung dieser lymphozytensenkenden Wirkung untersuchten wir bei 6 Versuchsratten den Einfluß zusätzlicher Cortisongaben (täglich 125 mg/100 g KG im.) auf das periphere Blutbild. Die sehr unterschiedlichen Ergebnisse (Tab. 6) ließen aber keine weitere Abnahme der Lymphzellen erkennen. So verfolgten wir diesen Weg nicht weiter.

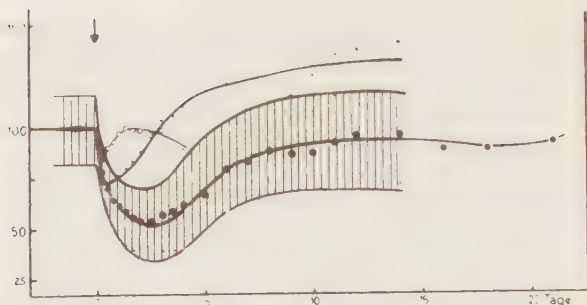


Abb. 6 Lymphozytenwerte von 32 Versuchsratten.

Ordinate: Lymphzellwerte in % (Ausgangswert = 100 %)

Abszisse: Zeit in Tagen nach Versuch (= ↓)

Gruppe 1: ● - ● 26 Ratten nach ekstrak. Blutbestrahlung mit 1.000 r

Gruppe 2: o - o Kontrollwerte von 2 Ratten, denen je 4 ml physiol. NaCl injiziert wurden.

Gruppe 3: + - + Kontrollwerte von 4 Ratten, die ohne Bestrahlung am Bypass lagen.

II. GANZKÖRPER- UND KOMBINIERTE BESTRAHLUNG

Zum Vergleich führten wir an 8 Ratten eine subletale Ganzkörperbestrahlung mit einer Dosis von 200 r durch. 5 Ratten konnten zur Auswertung des Versuchs benützt werden. Hierbei war das Absinken der Lymphozyten im peripheren Blut noch ausgeprägter: Bis zum 4. Tag nach Bestrahlung nahmen die Zellzahlen bis 20 % des Ausgangswertes ab, um von da wieder anzusteigen. Am 11. Tag überschritten sie in einer überschießenden Reaktion den ursprünglichen Wert. Die neutrophilen Granulozyten waren - im Gegensatz zur extrakorporalen Blutbestrahlung - ebenfalls leicht vermindert, so daß die Gesamtleukozytenzahl deutlich zurückging (Tab. 7, Abb. 7).

Schließlich kombinierten wir die extrakorporale Bestrahlung (einheitliche Dosis = 1.000 r) mit der subletalen Ganzkörperbestrahlung von 200 r. Von 22 Ratten überlebten 10. Der Lymphozytensturz im peripheren Blut erfolgte schneller und führte zu Minimalwerten von 10 bis 15 % des Ausgangswertes zwischen dem 2. und 6. Tag nach Bestrahlung.

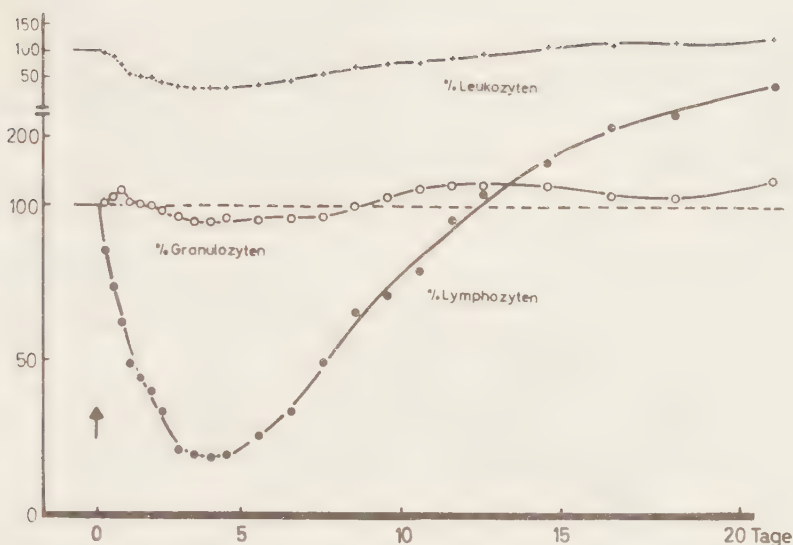


Abb. 7 Blutzellwerte von 5 Vergleichsratten nach sublethaler Ganzkörperbestrahlung, Dosis 200 r.

Abszisse: Zeit nach Bestrahlung (= ↑) in Tagen
 Ordinate: Blutzellwerte in % (Ausgangswert = 100 %)
 von 0 - 100 im dekadischen, von 100 - 200 im
 logarithmischen Maßstab.

Das Wiederansteigen der Zellzahlen zum ursprünglichen Wert war verzögert. Die neutrophilen Granulozyten nahmen in den ersten 48 Stunden nach Bestrahlung zu, fielen jedoch dann unter ihren Ausgangswert, der auch am 20. Tag nach Bestrahlung noch nicht wieder erreicht war (Tab. 8, Abb. 8).

Die Ganzkörperbestrahlung führte zu einer weitergehenden Lymphzellabnahme im peripheren Blut als die extrakorporale Blutbestrahlung. Dieser Zellsturz entwickelte sich langsamer. Er war nach 11 Tagen von einer überschießenden Ausgleichsreaktion gefolgt.

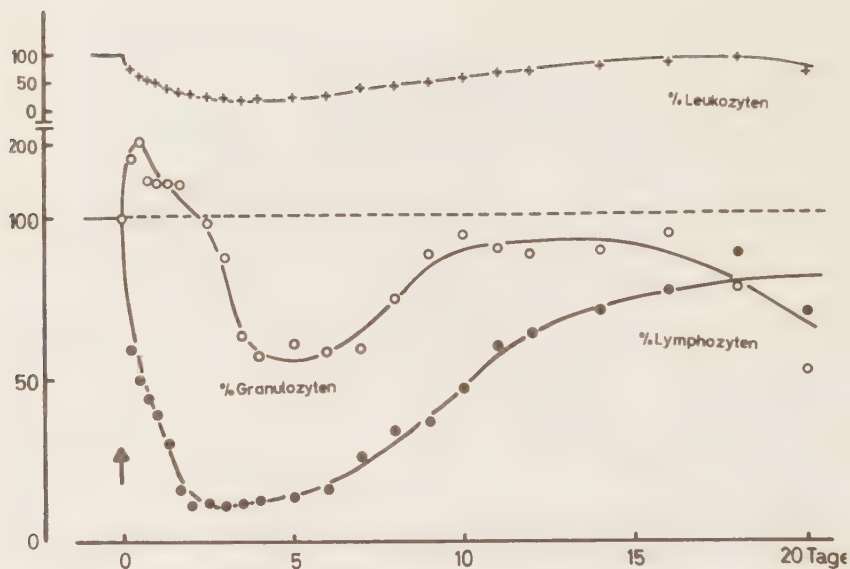


Abb. 8 Blutzellwerte von 10 Vergleichsratten nach kombinierter Bestrahlung (1.000 r ek. und 200 r GK.).

Abszisse: Zeit nach Bestrahlung (= ↑) in Tagen

Ordinate: Blutzellwerte in % (Ausgangswert = 100 %)
von 0 - 100 im dekadischen, von 100 - 200 im
logarithmischen Maßstab.

III. HAUTTRANSPLANTATION

An homologer Rattenhaut als Testgewebe prüften wir den Einfluß unserer lymphzellsenkenden Maßnahmen auf die immunbiologischen Vorgänge am Transplantat. Bei 21 Versuchsratten ohne jegliche Vorbehandlung betrug die Abstoßungszeit im Mittel 19,8 Tage.

Simultan extrakorporal bestrahlte und transplantierte Ratten zeigten trotz der ausgeprägten Lymphozytendepression im peripheren Blut keine Verlängerung der Transplantattragezeit (Tab. 9).

Wurde jedoch zwei Tage vor extrakorporaler Blutbestrahlung homologe Haut übertragen, blieben die Transplantate über 4 Tage länger haften. 4 Tage nach Hautverpflanzung bestrahlte Ratten behielten schließlich um 8 Tage, oder

durchschnittlich 39 % länger ihr Testgewebe (Abb. 9).

Ein größerer zeitlicher Abstand zwischen Hautübertragung und Bestrahlung erschien nicht sinnvoll, da sich am Transplantat vom 5. Tag an Abstoßungsvorgänge bemerkbar machten.

Entscheidend für die Verlängerung der Transplantatverweilzeit erwies sich die zeitliche Differenz zwischen Verpflanzung und Bestrahlung bei gleicher Vorbehandlung.

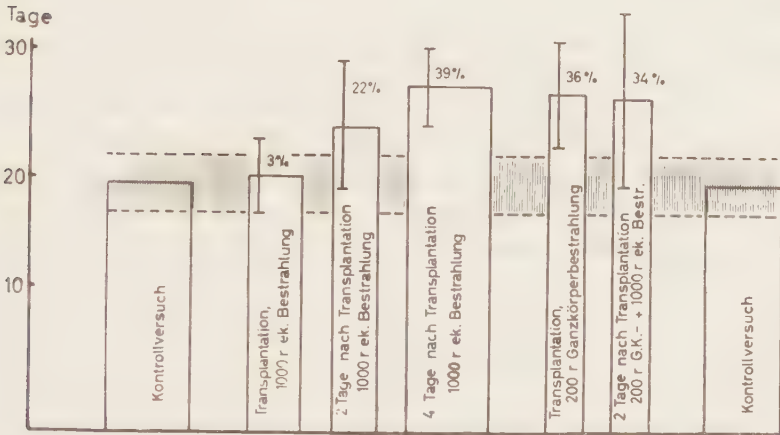


Abb. 9 Transplantationsergebnisse von 73 Ratten.

Abszisse: Anzahl der Ratten in den einzelnen Gruppen.

Ordinate: Zeit in Tagen nach Transplantation.

Die gerasterte Fläche gibt die Streubreite der 21 unbehandelten Versuchsratten wieder.

Trotz ihrer viel ausgeprägteren lymphozytendeprimierenden Wirkung hatten die Ganzkörperbestrahlungen mit subletaler Dosis von 200 r keine Verlängerung der Haftzeit der übertragenen Hautstücke zur Folge. Auch bei Kombination von extrakorporaler Blut- und Ganzkörperbestrahlung ließen sich die günstigsten Ergebnisse der reinen extrakorporalen Bestrahlung zum optimalen Zeitpunkt nicht übertreffen (s. Tab. 9 und Abb. 9).

D. DISKUSSION

Man weiß heute, daß die Lymphozyten im Mittelpunkt der Vorgänge stehen, die die Abstoßung homologer verpflanzter Organe im Empfängerorganismus bewirken (16, 17, 18, 29, 30). Daher sollte durch selektive Lymphozytenverminderung im peripheren Blut versucht werden, in diesen Ablauf hemmend einzugreifen.

Die Besprechung der vorliegenden Ergebnisse wird sich deshalb auf folgende Gesichtspunkte konzentrieren:

- 1.) Wie wirkt sich die Bestrahlung auf die peripher im Blut kreisenden Lymphozyten aus?
Die Art ihres Kreislaufs, ihre Lebensdauer und die eventuelle Aufgliederung in einzelne Untergruppen wird diskutiert werden.
- 2.) Welchen Einfluß haben die Bestrahlungen auf die immunologische Reaktion des Empfängertieres?
Welche Rolle spielen die Lymphozyten bei der Immunreaktion?

I. DIE BESTRAHLUNGSWIRKUNG AUF DIE LYMPHOZYTEN IM BLUT

Die Lymphzelle ist die strahlenempfindlichste Zelle des Blutes (9, 25). Man darf daher annehmen, daß sie bei isolierter Blutbestrahlung stärker getroffen wird, oder bei steigender Strahlendosis als erste Blutzelle geschädigt wird. Dies ist inzwischen eindeutig nachgewiesen. Bestrahlt man das strömende Blut extrakorporal, so hängt der sichtbare Bestrahlungseffekt weiterhin von der Art des Zellkreislaufs und dem maximalen Volumen der Zellnachproduktion ab.

Die Art des Kreislaufes der Lymphzellen im Körper ist noch nicht völlig aufgeklärt. Es ist zwar durch Versuche mit radioaktiv markierten Zellen gesichert (15), daß ein wesentlicher Teil der Lymphozyten - und damit auch der besonders interessierenden kleinen - sich nur temporär in der Blutbahn bewegt. Zwischenzeitlich sollen sie sich in Lymphspalten, Lymphgefäßen und Lymphgeweben aufhalten. Es ist jedoch unbekannt, ob alle kleinen Lymphozyten überhaupt - und auch während ihres ganzen Lebens - die Fähigkeit zu rezirkulieren besitzen.

Über die Verweildauer der einzelnen Lymphzellen in Blutbahn und Lymphsystem liegen noch keine einheitlichen Angaben vor. EVERETT (10) gibt an, daß sich jeweils ein Drittel der gesamten Lymphozytenpopulation im Blut befindet. Durch Untersuchungen, bei denen der Ductus thoracicus kanüliert und die

Zellen gezählt wurden, kam man zu dem Ergebnis, daß der gesamte Lymphzellvorrat des Rattenblutes täglich drei bis acht Mal im Ductus thoracicus erscheint (33). Von GRUNDMANN (20) werden diese Ergebnisse im wesentlichen bestätigt.

So gewinnt man heute die Vorstellung, daß die Lymphozyten von ihren Bildungsstätten im lymphatischen Gewebe über die Lymphbahnen ins Blut einströmen (3). Sie zirkulieren im Blut durch den Körper, wandern ins Gewebe ein und erfüllen hier spezifische Aufgaben. Gehen sie dabei nicht zugrunde, kehren sie über Lymphspalten, Lymphknoten und die großen Lymphbahnen ins strömende Blut zurück.

Erst weitere Untersuchungen mit markierten Zellen werden zur endgültigen Abklärung dieser Frage beitragen.

Besser bekannt ist die Lebensspanne der Lymphozyten, obwohl man auch hierin noch keine einheitliche Auffassung besitzt. Vor allem glaubt man annehmen zu können, daß eine langlebige Gruppe von über 100 Tagen Lebensdauer einer kurzlebigen von etwa 5 Tagen Lebensdauer gegenübersteht (11). Verschiedene Autoren (13) neigen dazu, innerhalb der Lymphozyten Unterschiede anzunehmen und diese Zellfamilie in einzelne Abteilungen aufzugliedern. Jedenfalls lassen sich morphologisch eine Gruppe großer und kleiner Zellen unterscheiden (20). Wir haben bei unseren Zählungen und Differenzierungen der weißen Blutzellen nicht in große und kleine Lymphozyten unterteilt. Einzelne Untersuchungen bei Kontrollratten ergaben, daß sich das Verhältnis der großen zu den kleinen Lymphzellen nach Bestrahlung nicht wesentlich verschiebt.

BURNET (5) unterteilt nach funktionellen Gesichtspunkten. Ob dies berechtigt ist, läßt sich noch nicht sagen. Man kann sich vorstellen, daß die kleinen Lymphozyten je nach ihrem Alter auf äußere Einflüsse verschieden reagieren. HOLUB (24) diskutiert sogar ihre Umwandlung in andere Zellformen unter bestimmten funktionellen Beanspruchungen.

In Anbetracht dieser vielfach ungeklärten Ausgangssituation konnte das Ergebnis einer extrakorporalen Blutbestrahlung am lebenden Versuchstier vielleicht eine weitere Klärung erwarten lassen. Erste derartige Versuche brachten keine einheitlichen Befunde (28). CRONKITE (7) gelang es, ein Standardverfahren am Kalb auszuarbeiten. Er und Mitarbeiter (6) zeigten, daß bei einer Kobaltbestrahlung sämtliche peripheren Blutzellen nach anfänglicher kurzdauernder Schwankung abnehmen. Von der 2. Stunde der Bestrahlung an fallen die Lymphozyten stetig ab und erreichen nach 6 Stunden durchschnittlich 50 % ihres Ausgangswertes. Eine länger währende Irradiation (bis zu 72 Stunden) läßt sie schließlich auf 10 bis 20 % ihrer Ausgangszahlen zurückgehen.

Gegenüber diesen Ergebnissen einer lange fortgesetzten extrakorporalen

Blutbestrahlung eines verhältnismäßig geringen Anteils des Gesamtblutvolumens bei niedriger Strahlendosis fand sich bei eigenen Versuchen mit höherer Strahlenbelastung an einem größeren Blutvolumen (s. Tab. 1): Bereits nach 20- bis 35-minütiger Bestrahlung setzt ein erheblicher und signifikanter Lymphozytenabfall im Blut ein. Selbst wenn man die Strahleneinwirkung auf das Vier- bis Sechsfache zeitlich ausdehnt, gelingt es nicht, die periphere Lymphzellzahl entscheidend tiefer zu senken oder die Dauer der Zeldepression zu verlängern.

Man kann folgern, daß die extrakorporale Blutbestrahlung einen großen Teil der im Blut kreisenden Lymphozyten zerstört. Der ständige Zellstrom aus den Produktionsstätten über den Ductus thoracicus ließe den Lymphozytenspiegel nicht unter 50 % absinken. Erst eine sehr lange Bestrahlung (6, 7), die durch fortgesetzte Vernichtung auch der nachströmenden Zellen die Reserven des lymphatischen Gewebes entleert, könnte zur Unterschreitung dieses Wertes führen. Das steht in Einklang mit den Untersuchungen von OLIVER (27).

Wesentlich einfacher sind demgegenüber die Befunde nach subletaler Ganzkörperbestrahlung zu deuten. Hier werden nicht nur die im Blut kreisenden Zellen betroffen, sondern in gleicher Weise ihre Bildungsstellen im Knochenmark und den zentralen Lymphorganen. Die Zellabnahme vollzieht sich generell, aber langsamer als bei der extrakorporalen Blutbestrahlung. Erwartungsgemäß kommt es bei den neutrophilen Granulozyten nicht zu einer signifikanten Zellvermehrung im peripheren Blut. Wie schon aus den Experimenten von SELYE (32) hervorging und von HOFF (23) ausführlich diskutiert wurde, stellt eine Granulozytose bei gleichzeitiger Lymphopenie die Alarmreaktion nach einer den Körper treffenden Belastung dar. Nur wenn die Zellbildungsstätten mitgeschädigt werden, bleibt die erhebliche Zunahme der Granulozyten - wie wir sie auch bei den extrakorporalen Blutbestrahlungsversuchen sahen - aus.

Die Schädigung der Produktionsorte der weißen Blutzellen drückt sich bei den Untersuchungen mit subletaler Ganzkörperbestrahlung in einer ausgeprägten Lymphzellverminderung aus. Diese Beeinträchtigung der Zentren wird jedoch nach kurzer Zeit durch eine Mehrproduktion ausgeglichen: Vom 4. Tag an nimmt die Lymphozytenzahl im peripheren Blut schnell zu, erreicht um den 10. Tag ihren Ausgangswert und liegt auch nach drei Wochen noch über diesem Punkt.

Die Kombination der Ganzkörper- mit der extrakorporalen Blutbestrahlung erweist sich in zweifacher Beziehung wirksamer, die Lymphozyten zu senken: Die Minimalwerte liegen tiefer (bisweilen unter 10 % des Ausgangswertes), der Lymphozytensturz tritt schneller ein. Dieser Effekt hält länger an und hat auch nach dem 20. Tag nach Bestrahlung noch nicht zu vollständiger Regeneration geführt.

Gerade die starke kompensatorische Zunahme der Lymphzellen nach subletaler Ganzkörperbestrahlung verlangt nach Erklärung für die langsame Regeneration des in kurzer Zeit durch die extrakorporale Blutbestrahlung erzielten Zelleffektes. Trotz reaktionsfähiger Zentren sehen wir, daß der erzeugte Zellverlust in der Peripherie von annähernd 50 % erst nach mehr als 7 Tagen ausgeglichen wird. Nicht überzeugend klingt der Erklärungsversuch, der Anteil der Lymphozyten im Blut sei so groß gegenüber dem im Gewebe, daß bei einem schweren Verlust in der Peripherie zwar die Reserven mobilisiert würden, die Regeneration aber nur langsam zustande käme. GRUNDMANN (19) zeigte ja, daß das lymphatische System in kurzer Zeit zu starker Mehrleistung fähig ist.

Eine andere These wird von CRONKITE (7) vorgebracht. Er glaubt, die durch die Bestrahlung zerstörten, in Bruchstücken noch vorhandenen Lymphozyten täuschten den Steuerungsmechanismus der postulierten Zellhomöostase. Sie verhinderten, daß der tatsächliche Mangel an funktionstüchtigen Zellen wahrgenommen werde. Auch bei der Zellzählung kann man ja eine funktionsuntüchtige, morphologisch noch intakte Zelle nicht von einer normalen unterscheiden.

Eine dritte Hypothese erscheint auf Grund von Versuchen mit thymidinmarkierten Lymphozyten (11) erwägenswert. EVERETT postuliert, daß es bei den kleinen Lymphozyten Untergruppen geben müsse. Langlebige stünden kurzlebigen gegenüber, immunologisch aktive immunologisch inaktiven. Diese Annahme wäre gut mit den unten diskutierten Transplantationsergebnissen in Einklang zu bringen. Eine vollständige Trennung der langlebigen von der kurzlebigen Gruppe führte dazu, daß die langlebigen auch langsamer nachproduziert würden. Trifft nun eine Schädigung von begrenzter Einwirkungsdauer beide Gruppen, so wird der Verlust auf Seiten der kurzlebigen Zellen unmittelbar ausgeglichen. Bei den langlebigen erwies sich der Schaden anhaltender; es würde eine gewisse Zeit dauern, bis er wieder völlig kompensiert wäre.

Schließlich wäre es auch denkbar, daß durch die extrakorporale Blutbestrahlung zunächst die stoffwechselaktivsten Lymphzellen - unabhängig von ihrer durchschnittlichen Lebensdauer - als erste ausgeschaltet würden.

Auf diese Deutungsmöglichkeit kommen wir nochmals zurück.

II. VERÄNDERUNGEN DES IMMUNGESCHEHENS IM EMPFÄNGERORGANISMUS

Durch die extrakorporale Blutbestrahlung und ihre lymphzellenenkende Wirkung erwarteten wir, in den Ablauf der Homotransplantatreaktion eingreifen zu können. Die erste Reihe eigener Versuche zeigte dagegen, daß diese Methode

auf die Abstoßung unmittelbar transplantiert homologer Testhaut keinen Einfluß hatte. Und dies obwohl die peripheren Lymphozytenwerte im Blut gerade während der kritischen Initialphase der Immunreaktion auf bis 55 % ihres Ausgangswertes gesenkt waren.

Hieraus geht hervor, daß eine Immunreaktion gegenüber homologem Gewebe an der Ratte auch dann in normaler Zeit ablaufen kann, wenn der periphere Lymphozytenspiegel auf die Hälfte des ursprünglichen Wertes gesenkt ist.

Daraus lassen sich folgende Schlüsse für die Vorgänge bei der normalen Abstoßungsreaktion ziehen:

1.) Wie man heute weiß (26) folgt die Immunreaktion gegenüber homologem Gewebe keinem Alles-oder-Nichts-Gesetz. Vielmehr kann man quantitativ in ihren Ablauf eingreifen. Zerstört man einen Teil im Blut kreisender, immunologisch aktivierter Lymphzellen, wie das um den 2. bis 4. Tag nach Verpflanzung anzunehmen ist (2), so wird die Abstoßung des Homotransplantats verzögert.

Tatsächlich sahen wir bei 2 bis 4 Tage nach Verpflanzung extrakorporal bestrahlten Ratten eine Verlängerung der Transplantattragezeit.

2.) Die Lymphozyten stehen im Mittelpunkt des Immungeschehens (16, 18, 29, 30). Die Transplantattragezeit wird aber nur verlängert, wenn eine lymphzell-senkende Maßnahme Tage nach Transplantation erfolgt. Dabei trifft sie immunologisch wirksame Zellen.

Die Frage nach der Entstehung dieser Zellen läßt sich hier nicht beantworten. BURNET (5) nimmt an, daß eine bestimmte Lymphozytengruppe nach Antigenkontakt für die Abstoßungsreaktionen am Ort der Verpflanzung verantwortlich werde. Ebenso können aber auch nach Übertragung artfremden Gewebes Lymphozyten durch phagozytierende Zellen gegen die neuen Eiweißstoffe immunaktiv gemacht werden (12, 14). Als solche kommen sie in einen Zustand erhöhter Stoffwechselaktivität. Bei Schädigungen von außen wie der extrakorporalen Blutbestrahlung könnten sie als erste betroffen und zerstört werden.

Diese Hypothese steht in Einklang mit dem beobachteten Lymphozytensturz auf 50 % im peripheren Blut. Nimmt man weiter an, daß die ausgeschalteten Lymphozyten erst im Laufe von Tagen wieder nachproduziert werden, so erhält man eine Erklärung für die Verzögerung der Immunreaktion. Ihre langsam erfolgende Nachproduktion wäre auch ein Gesichtspunkt, sie in die Gruppe der langlebigen Lymphozyten einzureihen. Jedenfalls müssen sich die Lymph-

zellen nicht notwendigerweise in eine andere Zellform umwandeln, ehe sie immunaktiv werden können.

Wir möchten daraus folgern, daß langlebige immunaktive Lymphozyten durch unsere Bestrahlung des extrakorporal zirkulierenden Blutes selektiv getroffen werden und somit eine Verlängerung der Transplantatlebenszeit zustande kommt.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkung extrakorporaler Blutbestrahlungen auf die peripheren Blutzellen wurde in Experimenten an 117 Ratten untersucht.

Es erhielten

- a) 87 Versuchsratten extrakorporale Blutbestrahlungen von 1.000 r
- b) 8 Ratten subletale Ganzkörperbestrahlungen von 200 r
- c) 22 Ratten kombiniert extrakorporale Blut- und subletale Ganzkörperbestrahlungen.

Darüber hinaus untersuchten wir die Wirkung des Cortisons nach extrakorporaler Blutbestrahlung. Durch diese verschiedenen Versuchsanordnungen testeten wir den Einfluß der Lymphzelldepression im peripheren Blut auf die Vorgänge bei der Homotransplantation.

Dabei erwies sich an 26 verwendbaren Tieren der Gruppe a) die extrakorporale Blutbestrahlung als selektive Maßnahme zur Lymphozytendepression. Subletale Ganzkörper- und kombinierte Bestrahlung führten zu weitgehender Lymphzellverminderung. Die Zugabe von Cortison nach extrakorporaler Bestrahlung wurde wegen sehr unterschiedlicher Ergebnisse nicht weiter fortgesetzt.

Nicht die ausgeprägteste Lymphozytenverminderung im peripheren Blut war die geeignetste Maßnahme zur Verlängerung der Transplantattragezeit. Entscheidend wurde vielmehr der Zeitpunkt, zu dem die aktivierten Lymphozyten ausgeschaltet wurden.

Die sich daraus ergebenden Folgerungen für die ablaufenden Reaktionen im Empfängerorganismus sind besprochen.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ARNOULD, P., P. Pellerin et V. Kovacev: Actions des rayons X en irradiation extracorporelle du sang circulant chez le Rat anesthésié. *J. Phys.* 50, II, 112 (1958).
- 2) BILLINGHAM, R. E., L. Brent, J. B. Brown and P. B. Medawar: Time of onset and duration of transplantation immunity. *Transplant. Bull.* 6, IV, 410 (1959).
- 3) BRAUNSTEINER, H.: Die Lymphozyten. In *Physiologie und Physiopathologie der weißen Blutzellen*. Stuttgart: Thieme 1959.
- 4) --- und S. Sailer: Über Veränderungen der Lymphozytengröße bei primär chronischer Polyarthritis und ihre Beeinflussung durch Cortison. *Wn. Zschr. inn. Med.* 40, 1 (1959).
- 5) BURNET, F. M.: The new approach of immunology. *New Engl. J. Med.* 264, 24 (1961).
- 6) COTTIER, H., E. P. Cronkite, C. R. Jansen, K. R. Rai, S. Singer and C. R. Sipe: Studies on lymphocytes III. Effects of extracorporeal irradiation of the circulating blood upon the lymphoreticular organs in the calf. *Blood* 24, III, 241 (1964).
- 7) CRONKITE, E. P., C. R. Jansen, G. C. Mather, N. O. Nielsen, E. A. Usenik, E. R. Adamik and C. R. Sipe: Studies on lymphocytes I. Lymphopenia produced by prolonged extracorporeal irradiation of the circulating blood. *Blood*, 20, 203 (1962).
- 8) DOUGHERTY, T. F., A. White and J. H. Chase: Relationship of Antibody Content of Normal and Malignant Lymphocytes. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N. Y.* 59, 172 (1945).
- 9) DUNLAP, L. E.: Effects of the radiation on the blood and the hemopoetic tissues, including the spleen, the thymus and the lymphnodes. *Arch. Path.* 34, 562 (1942).
- 10) EVERETT, N. B.: Behaviour and Fate of Lymphocytes. *Nature* 181, 1016 (1957).
- 11) EVERETT, N. B., R. W. Caffrey, W. O. Rieke: Recirculation of Lymphocytes. *Techn. Doc. Rep. AAL-TDR* 63, 17 (1964).

- 12) FAGRAEUS, A.: Antibody production in relation to the development of plasma cells. *Acta med. Scand.* 130, suppl. 204, 5 (1948).
- 13) --- : Nomenclature of immunologically competent cells. Ciba Found. Symp. London 1960: J.A. Churchill.
- 14) FISHMAN, M., R.A. Hammerstrom, V.P. Bond: In vitro transfer of macrophage RNA to lymph node cells. *Nature* 198, 488 (1963).
- 15) GOWANS, J.L.: The Life-History of Lymphocytes. *Brit. med. Bull.* 15, I, 50 (1959).
- 16) ---, B.M. Gesner, D.D. McGregor: Initiation of immune response by small lymphocytes. Ciba Found. Study Group 10, 32 London: J.A. Churchill 1960.
- 17) ---, D.D. McGregor, D.M. Cowen, C.E. Ford: Initiation of immune response by small lymphocytes. *Nature* 196, 651 (1962).
- 18) MCGREGOR, D.D. and J.L. Gowans: The antibody response of rats depleted of lymphocytes by chronic drainage from the thoracic duct. *J. Exp. Med.* 117, 303 (1963).
- 19) GRUNDMANN, E.: Experimentelle Untersuchungen über die funktionelle Cytomorphologie der lymphatischen Strukturen bei Entzündung sowie unter Cortison und DOCA. *Beitr. path. Anat.* 119, 377 (1958).
- 20) --- : Gliederung und funktionsbedingter Formwechsel der lymphatischen Strukturen. *F. haematol. N. F.* 8, I-IV, 130 (1963).
- 21) HEISS, W.H., P. Faul und H. Pichlmaier: Nahtlose Testhautverpflanzung mit einem neuartigen Gewebeklebstoff. *Zschr. Immun. Forsch.* 129, 288 (1965).
- 22) HITZIG, W.H.: Menschliche Immunsysteme und ihre Störungen. *Blut* 9, 455 (1963).
- 23) HOFF, F.: Klinische Physiologie und Pathologie. Stuttgart: Thieme 1965.
- 24) HOLUB, M.: Mechanism of antibody formation. Report of the symposium committee concerning the nomenclature of cells responsible for immune reactions. Prag 1960.
- 25) HUG, O.: Die akuten Allgemeinreaktionen bei Ganz- und Teilkörperbestrahlung. Aus Schinz, H.R.: *Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Krebsforschung*, Stuttgart: Thieme 1959.

- 26) MURRAY, J.G., R.H. Egdahl, P.S. Russell, C.C. Congdon:
Human kidney transplant conference. Ref. Transplant. Bull. 2, I,
147 (1964).
- 27) OLIVER, R. and B.J. Shepstone: Extracorporeal Irradiation of the Blood:
The Mathematical Problem of Dosimetry. Brit.J.Haemat. 10, 181
(1964).
- 28) PELLERIN, P., M.L. Remy et T. Becheriot: Irradiation exclusive du sang
circulant par des doses massives de rayonnement X chez le Rat.
Extrait CR. des séances de l'Académie des Sciences 250, XXXXI,
4208 (1960).
- 29) PICHLMAIER, H.: Die Bedeutung der Lymphocyten für die Homotransplan-
tation. Langenbecks Arch. klin. Chir. 315, 1 (1966).
- 30) --- und W. Brendel: Experimentelle Gesichtspunkte zur Organtransplan-
tation. Klin. Wschr. 44, 57 (1966).
- 31) SCHERMER, S.: Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. Leipzig:
J. A. Barth 1954.
- 32) SELYE, H.: Studies on Adaptation. Endocr. 21, 169 (1937).
- 33) YOFFEY, J.M. and Courtice, F.C.: Lymphatics, Lymph and Lymphoid
Tissue. London: E. Arnold 1956.

A N H A N G

Tabellen 2 - 9

In den folgenden Tabellen 2 bis 8 sind die Veränderungen der Zellzahlen im peripheren Blut wiedergegeben. Die Zahlenangaben für jedes einzelne Versuchstier bezeichnen die gefundenen Zellwerte in % (Ausgangswert = 100 %) Stunden und Tage nach Versuchsende.

Ly. = Lymphozyten
n. Gr. = neutrophile Granulozyten
Leuk. = Gesamtzahl der Leukozyten

Bei den Mittelwerten jeder Versuchsgruppe sind die Streuungen der Lymphozytenwerte angegeben.

Die Messungen wurden zunächst 6, 12, 18 usw. Stunden, vom 5. Tag ab täglich und zweitägig nach Versuchsende vorgenommen.

Tier	Zellen	6h	12	18	24	32	40	48	60	72	84	96h	5.Tg	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	14.	16.	18.	21.
Nr. 1	Ly.	90	77	77	77	77	77	77	73	70	72	74	74	71	74	75	60	61	63	64	68	66	60	65
	n.Gr.	155	210	185	182	190	200	212	212	195	150	148	196	183	185	179	126	126	125	126	127	131	124	178
	Leuk.	105	103	102	100	104	106	110	104	97	91	89	90	89	85	90	79	81	84	85	85	80	75	86
Nr. 2	Ly.	75	66	63	63	62	62	70	72	73	73	72	69	69	66	62	64	66	68	71	76	76	78	85
	n.Gr.	186	220	198	175	170	180	118	134	150	160	168	162	150	141	124	122	107	98	100	104	76	61	50
	Leuk.	110	109	101	95	95	96	85	93	100	105	105	103	96	85	75	75	72	70	74	86	74	70	73
Nr. 3	Ly.	76	71	68	72	67	63	61	63	69	75	72	73	77	79	82	84	86	87	88	87	72	57	
	n.Gr.	370	365	373	393	420	442	415	350	355	355	315	265	218	185	186	195	208	220	223	230	224	218	
	Leuk.	117	115	120	130	129	128	125	117	120	130	120	107	110	95	97	99	102	106	108	110	100	86	
Nr. 4	Ly.	96	76	52	33	25	27	30	48	63	75	84	82	77	69									
	n.Gr.	370	430	480	465	470	470	470	800															
Nr. 5	Ly.	80	77	74	76	73	70	64	60	57	48	42	36	55	67	66	64	65	66	66	68	69	68	
	n.Gr.	338	344	340	317	319	330	280	280	288	288	298	325	253	190	138	108	107	106	105	110	102	89	
	Leuk.	110	108	108	107	104	100	90	86	86	80	75	74	80	83	79	70	70	70	69	71	72	70	
Nr. 6	Ly.	73	74	68	60	54	48	38	31	25	19	17	22											
	n.Gr.	132	130	140	157	188	248	370	315	252	165	124	100											
	Leuk.	81	82	80	75	76	77	95	78	61	43	31	23											
Nr. 7	Ly.	87	73	59	49	39	29	20	23	25	26	29	38											
	n.Gr.	166	192	274	331	316	272	170	116	109	100	90	61											
	Leuk.	99	94	91	94	83	68	50	51	56	55	57	64											
Nr. 8	Ly.	77	73	69	65	62	59	63	68	72	77	80	84	136	139	115	97	95	94	92	87	70		
	n.Gr.	205	204	196	180	231	278	275	312	345	352	352	330	240	180	131	103	100	97	93	78	95		
	Leuk.	102	99	95	90	95	100	102	106	112	120	123	125	156	147	126	111	110	110	107	90	77		
Nr. 9	Ly.	66	52	48	46	38	35	42	47	46	49	70	96	106	104	112	111	119	129	133	142			
	n.Gr.	107	123	147	200	290	345	417	395	370	358	412	440	380	335	300	290	310	316	237	176			
Nr. 10	Ly.	67	55	44	40	40	41	42	48	55	56	57	87	108	121	126	90	75	82	84	84	90	98	102
	n.Gr.	250	330	375	380	356	320	275	208	182	174	168	250	287	293	274	204	158	140	131	128	123	117	96
	Leuk.	90	89	87	85	83	80	76	70	72	73	74	117	143	155	162	129	109	106	106	106	105	106	111
Nr. 11 a)	Ly.	85	80	77	73	70																		
	n.Gr.	330	360	330	300	275																		
	Leuk.	147	140	132	124	117																		
Nr. 12	Ly.	109	81																					
	n.Gr.	113	105																					
	Leuk.																							
Nr. 13	Ly.	58	48	41	41																			
	n.Gr.																							
	Leuk.																							
b)																								
Nr. 12	Ly.	109	81																					
	n.Gr.	113	105																					
	Leuk.																							
Nr. 13	Ly.	58	48	41	41																			
	n.Gr.																							
	Leuk.																							
b)																								
Nr. 12	Ly.	109	81																					
	n.Gr.	113	105																					
	Leuk.																							
Nr. 13	Ly.	58	48	41	41																			
	n.Gr.																							
	Leuk.																							
b)																								
Nr. 12	Ly.	109	81																					
	n.Gr.	113	105																					
	Leuk.																							
Nr. 13	Ly.	58	48	41	41																			
	n.Gr.																							
	Leuk.																							
b)																								
Nr. 12	Ly.	109	81																					
	n.Gr.	113	105																					
	Leuk.																							
Nr. 13	Ly.	58	48	41	41																			
	n.Gr.																							
	Leuk.																							
b)																								
Nr. 12	Ly.	109	81																					
	n.Gr.	113	105																					
	Leuk.																							
Nr. 13	Ly.	58	48	41	41																			
	n.Gr.																							
	Leuk.																							
b)																								
Nr. 12	Ly.	109	81																					
	n.Gr.	113	105																					
	Leuk.																							
Nr. 13	Ly.	58	48	41	41																			
	n.Gr.																							
	Leuk.																							
b)																								
Nr. 12	Ly.	109	81																					
	n.Gr.	113	105																					

TABELLE 2 Blutzellwerte von 26 Versuchsratten, deren Blut extrakorporal bestrahlt wurde (1.000 r/Gesamtblutvolumen)

Tier	Zellen	6h	12	18	24	32	40	48	60	72	84	96h	5. Tg	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	14.	16.	18.	21.
Nr. 1	Ly.	122	112	102	82																			
	n. Gr.	380	370	354	320																			
	Leuk.	165	158	147	136																			
Nr. 2	Ly.	109	105	89	81	72	71	75																
	n. Gr.	236	284	289	304	344	368	364																
	Leuk.	127	125	117	113	118	119	126																
Nr. 3	Ly.	80	79	78	66	67	67	76	70	69	77	84	97	123										
	n. Gr.	230	245	260	238	282	330	250	211	187	184	188	218	325										
	Leuk.	142	146	150	135	154	170	152	132	124	133	135	161	176										
Nr. 4	Ly.	94	87	82	86	84	82	91	109	123	129	132	98	94	90									
	n. Gr.	115	135	157	192	225	245	275	300	340	405	470	415	350	300									
	Leuk.	95	91	90	95	98	101	106	117	131	144	151	135	133	130									
Nr. 5	Ly.	83	84	88	95	94	93	102	113	119	120	121	121	112	138	142	146	150	154	158	154			
	n. Gr.	240	310	315	315	325	350	280	265	243	215	176	131	105	92	98	95	100	105	107	54			
	Leuk.	128	136	138	147	152	155	150	152	152	144	136	125	112	136	138	144	151	156	158	135			
Nr. 6	Ly.	79	89	93	93	96	104	120	121	117	115	112	111	126	133	124	110	114	117	121	117	111	101	
	n. Gr.	117	103	97	98	113	132	125	160	218	247	275	220	173	207	210	197	155	120	96	86	71	57	
	Leuk.	92	99	101	99	105	121	131	143	154	159	163	146	140	165	164	152	142	134	125	116	109	102	
Nr. 7	Ly.	113	95	89	84	82	80	80	80	84	89	96	104	108	109	114	111	104	100	98	97	107	104	114
	n. Gr.	377	335	310	295	315	370	340	310	315	345	365	360	300	250	243	245	237	210	178	126	100	99	100
	Leuk.	137	123	115	110	114	117	116	114	117	125	132	139	130	121	124	125	120	114	105	94	90	90	99
Mittelwerte		Ly.	97	93	89	84	83	83	91	99	102	106	109	106	109	118	127	122	123	124	126	123	109	114
		n. Gr.	242	255	255	251	267	299	272	249	261	279	295	279	251	212	182	179	164	145	127	89	86	78
		Leuk.	129	125	124	119	123	131	130	132	136	141	143	141	134	138	142	140	138	135	129	115	100	96

TABELLE 3 Blutzellwerte von 7 Versuchsratten nach extrakorporaler Blutbestrahlung mit 1.000 r. Wegen septischer Veränderungen wurden sie von den Normaltieren (Tab. 2) abgetrennt.

Tier	Zellen	6h	12	18	24	32	40	48	60	72	84	96
Nr. 1	Ly.	86	89	92	93	93	94	96	92	89	88	88
	n.Gr.	83	86	89	89	90	106	128	110	92	73	61
	Leuk.	83	86	89	89	87	89	91	85	81	78	76
Nr. 2	Ly.	85	91	96	103	106	103	101	102	108		
	n.Gr.	176	175	174	156	136	126	116	110	106		
	Leuk.	84	90	95	100	100	95	90	90	95		
Mittel- werte	Ly.	86	90	94	98	100	99	99	97	99	88	88
	n.Gr.	125	132	133	123	113	116	122	110	99	73	61
	Leuk.	84	88	92	95	94	92	91	88	88	78	76

TABELLE 4 Blutzellwerte von 2 Ratten, denen 4 ml
physiol. NaCl iv. injiziert wurde.

Tier	Zellen	6h	12	18	24	32	40	48	60	72	84	96h	5.Tg	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	14.
Nr. 1	Ly.	69	64	71	75	77	84	91	112	132	148	162	165	146	142	141	144	146	147	148	152
	n.Gr.	247	300	300	302	300	295	275	240	218	203	188	152	105	77	58	52	45	38	33	21
	Leuk.	97	105	111	116	118	120	121	131	141	150	158	160	136	112	110	108	110	111	112	126
Nr. 2	Ly.	77	80	82	84	87	90	94	91	87	77	73	82	126	120	125	97				
	n.Gr.	118	116	114	111	108	104	102	98	98	107	111	103	100	94	108	118				
	Leuk.	86	87	88	89	90	91	92	89	86	83	80	82	105	100	106	94				
Nr. 3	Ly.	68	68	67	68	80	81	84	103	104	106	108	111	119	121	122	124	134	142	140	137
	n.Gr.	349	337	326	313	297	285	220	150	147	144	142	138	189	206	218	242	208	176	158	150
	Leuk.	114	114	115	114	113	114	116	117	118	118	119	112	130	137	147	151	157	154	147	141
Nr. 4	Ly.	79	80	81	81	81	81	86	88	91	94	96	96	94	81	86	92	104	115	126	131
	n.Gr.	182	198	212	195	177	173	149	130	130	154	174	192	185	93	77	76	64	63	61	53
	Leuk.	116	122	127	124	115	113	109	105	106	116	124	130	125	85	84	85	90	98	104	105
Mittelwerte	Ly.	73	73	75	77	81	84	89	98,5	104	106	110	114	121	116	119	114	128	135	138	140
	+	7	10,5	8	6	6	4	3	12	21	33	37	40	30	31	20	25	15	22	12	
	n.Gr.	224	238	238	230	221	214	186	154	148	152	154	146	145	118	115	122	106	92	84	78
	Leuk.	103	109	110	111	109	110	110	111	113	117	120	121	122	109	112	115	122	121	121	124

TABELLE 5 Blutzellwerte von 4 Kontrolltieren, die 40 Minuten ohne Bestrahlung am extra-korporalen Bypass lagen.

Tier	Zellen	6h	12	18	24	30	36	42	48	56	64	72
Nr. 1	Ly.	56										
	n. Gr.	300										
	Leuk.	130										
Nr. 2	Ly.	75	68									
	n. Gr.	137	112									
	Leuk.	100	85									
Nr. 3	Ly.	93	93	92	80							
	n. Gr.	290	290	270	220							
	Leuk.	165	162	160	109							
Nr. 4	Ly.	65	63	63	53	62	78	97	114			
	n. Gr.	117	150	170	200	240	270	300	330			
	Leuk.	86	98	102	112	130	150	170	187			
Nr. 5	Ly.	96	87	83	80	83	85	89	82	73	65	
	n. Gr.	155	165	159	180	195	195	178	146	106	85	
	Leuk.	113	109	107	117	130	132	110	93	86	80	
Nr. 6	Ly.	83	82	78	72	77	83	93	93	89	83	76
	n. Gr.	120	154	146	133	131	132	138	177	176	165	157
	Leuk.	90	95	87	85	90	98	105	114	109	100	94
Mittel- werte	Ly.	78	78	79	71	74	82	93	93	81	74	76
	n. Gr.	187	174	186	183	189	199	205	218	141	125	157
	Leuk.	112	109	114	106	117	127	128	131	98	90	94

TABELLE 6 Blutzellwerte von 6 Versuchsratten, die nach extrakorporaler Bestrahlung zusätzlich täglich Cortison (125 mg/100 g KG) im. erhalten hatten.

Tier	Zellen	5h	12	18	24	32	40	48	60	72	84	96h	5. Tg	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	14.	16.	18.	21.
Nr. 1	Ly.	90	80	69	52	47	45	43	32	24	23	22	26	30	36	65	67	79	104	104	105	106	103	99
	n. Gr.	88	79	71	63	61	63	63	66	70	77	82	83	85	109	121	124	130	115	109	106	101	103	106
	Leuk.	90	85	74	60	50	47	46	40	37	39	40	43	47	58	70	79	82	109	107	104	101	100	95
Nr. 2	Ly.	88	77	65	45	41	37	39	16	13	15	17	18	23	36	47	57	67	107	110	120	127	129	131
	n. Gr.	122	150	186	155	143	137	127	113	93	72	67	71	72	68	74	81	88	106	104	102	100	108	122
	Leuk.	92	82	74	57	50	48	38	25	20	18	17	21	29	38	50	55	62	87	90	96	101	111	113
Nr. 3	Ly.	84	68	57	55	52	48	45	39	33	28	23	25	29	59	82	84	87	89	92	92	88	93	
	n. Gr.	105	111	117	120	126	129	135	147	158	169	180	164	150	88	63	62	60	60	59	60	64	73	
	Leuk.	88	75	69	69	69	69	69	66	65	64	61	60	61	70	80	85	83	85	88	88	85	93	
Nr. 4	Ly.	84	69	62	41	36	32	13	7	8	8	11	24	43	65	84	91	99	113	132	142	166	184	189
	n. Gr.	106	112	118	105	100	100	90	71	62	60	59	61	68	108	154	185	212	218	220	210	152	139	143
	Leuk.	94	88	82	54	45	43	25	17	15	16	20	33	51	75	98	108	117	120	130	160	165	180	183
Nr. 5	Ly.	85	72	59	50	42	38	26	14	16	18	21	30	39	50	54	58	64	69	83	117	143	139	142
	n. Gr.	95	91	89	78	70	67	57	44	43	47	50	52	58	74	83	96	115	127	126	130	137	124	147
	Leuk.	88	74	62	54	45	40	30	18	19	20	25	32	39	50	55	59	64	70	80	112	123	123	127
Mittelwerte	Ly.	+	3	5	5	6	6	7	14	10	10	8	5	4	8	13	16	16	15	18	18	22	31	17
	n. Gr.		86	73	62	49	44	40	33	21	19	18	19	25	33	49	66	71	79	96	104	115	126	130
	Leuk.		103	109	116	104	101	99	94	88	85	85	86	86	87	89	98	110	121	125	134	122	111	110
			90	81	72	59	52	50	42	33	31	32	33	37	46	58	71	76	82	94	98	112	115	121

TABELLE 7 Blutzellwerte von 5 Versuchsratten nach Gesamt-körperbestrahlung von 200 r.

Tier	Zellen	6h	12	18	24	32	40	48	60	72	84	96h	5. Tg	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	14.	16.	18.	20.
Nr. 1	Ly.	58	54	51	44	34	24	19	19	17	16	18	18	21	21	23	24	29	33	36	56	64	70	69
	n.Gr.	95	104	112	130	134	131	127	109	93	56	65	107	86	66	67	72	70	62	56	57	69	69	68
	Leuk.	86	79	60	50	42	34	33	30	25	20	23	25	29	25	28	29	32	36	40	54	62	67	65
Nr. 2a,b	Ly.	51	41													66	62	84	102	103	104	109	133	
	n.Gr.	410	540													131	161	193	156	140	112	82	51	
	Leuk.	72	58													78	91	110	104	102	105	105	120	
Nr. 3a,b	Ly.	75	84	43	36											33	31	39	46	53	59	74	97	114
	n.Gr.	105	122	135	124											80	102	136	136	137	137	163	190	
	Leuk.	76	60	50	45											65	45	57	59	60	63	88	109	135
Nr. 4a,b	Ly.	53	46	39	34	22	8	6								23	23	24	36	40	48	48	50	
	n.Gr.	195	204	208	200	190	185	130								58	69	69	76	81	91	109	148	
	Leuk.	80	76	70	67	60	37	30								28	30	30	40	45	53	56	60	
Nr. 5a,b	Ly.	65	51	42	38	32	14	9	9	9	11	15	15			36	37	45	50	55	66	72	90	
	n.Gr.	138	146	135	121	120	130	107	92	84	72	61	39			63	62	61	61	61	55	69	85	
	Leuk.	70	57	48	38	35	25	18	15	15	16	17	19			45	46	50	55	60	64	68	75	85
Nr. 6	Ly.	55	53	50	44	33	18	9	9	8	8	8	8			12	16	21	26	56	84	95	77	72
	n.Gr.	118	124	131	133	120	111	102	93	84	61	46	37			30	28	28	30	36	46	55	54	34
	Leuk.	67	61	55	52	50	38	30	27	25	22	19	19			19	20	24	26	51	76	95	76	60
Mittelwerte	Ly.	59	50	45	39	30	16	11	12	11	12	13	14			16	26	34	37	47	60	65	71	77
	+	9	6	5	5	3	7	6	6	5	4	5	10			16	19	17	15	24	28	30	15	23
	n.Gr.	177	207	144	142	141	139	117	98	87	63	57	61			58	59	75	88	94	90	88	89	94
	Leuk.	75	65	57	50	47	34	28	24	22	19	20	21			24	39	42	47	56	63	68	74	80
																								88

TABELLE 8 Blutzellwerte von 10 Versuchsratten nach kombinierter extra-korporaler (Dosis 1, 000 r) und Gesamtkörperbestrahlung (Dosis 200 r).

Versuchsart	Zahl der verwend- baren Tiere	Ausfälle	Abstoßungstag	Mittelwert u. Streuung
I. Leerversuch	21	-	16, 16, 17, 17 17, 18, 18, 18 19, 19, 20, 21 21, 21, 22, 22 22, 22, 22, 23 24	$19,8 \bar{+} 2,2$
II. Ek. Bestrahl. 1. 000 r				
1) Simultanbestr.	12	5	17, 18, 20, 20 21, 21, 26	$20,4 \bar{+} 2,9$
2) 2 Tage später bestrahlt	10	4	19, 20, 22, 26 26, 32	$24,2 \bar{+} 4,7$
3) 4 Tage später bestrahlt	15	4	23, 25, 26, 26 28, 28, 28, 28 28, 31, 34	$27,7 \bar{+} 3$
III. Ganzkörperbestrahl. 200 r				
1) Simultanbestr.	6	1	23, 23, 27, 30 32	$27 \bar{+} 4,1$
2) 2 Tage nach Trans- plantation 200 r GK- und 1. 000 r ek. -Bestr.	9	4	23, 23, 25, 27 35	$26,6 \bar{+} 7$

TABELLE 9 Transplantationsergebnisse von 52 Versuchs- und 21 Kontrollratten.

Herrn Professor W. BRENDel gilt an dieser Stelle mein besonderer Dank für den Arbeitsplatz in seinem neuen Laboratorium. Herr Priv.-Doz. H. PICHLMAIER hat diese Arbeit geleitet und korrigiert. Allen Mitarbeitern der experimentellen Abteilung, in erster Linie Fräulein S. SCHRÖDER-ETZDORF, sei gedankt für die freundliche Zusammenarbeit und Unterstützung.

Die Abbildungen 3-5 kamen durch die großzügige Mithilfe des histologischen Instituts der tiermedizinischen Fakultät der Universität München, Direktor Professor WALTER, zustande; Herrn Dr. HEBEL danke ich herzlich für seinen Einsatz.

LEBENS LAUF

Geboren am 6. August 1940 in Reichenberg/Sudetenland. 1945 Vertreibung und Flucht nach Niederbayern. Volksschule von 1946 - 51 zunächst in Viechtach/Bayer. Wald, dann in Drachselsried/Kr. Viechtach. Humanistisches Gymnasium in Metten/Donau von 1951 bis 1960. Abitur im Juli 1960.

Medizinisches Hochschulstudium von November 1960 bis Frühjahr 1963 in München. Physikum Februar 1963 in München. Klinisches Studium in Frankfurt/Main Sommer- und Wintersemester 1963/64; München Sommersemester 1964; Paris Wintersemester 1964/65 und München Sommer- und Wintersemester 1965/66. Medizinisches Staatsexamen im Juni 1966 in München.

Seit Juli 1966 als Medizinalassistent tätig, zunächst in praktischer Medizin, von November 1966 bis Februar 1967 in Geburtshilfe und Gynäkologie. Seit 1. März 1967 auf der I. Med. Abteilung des Krkh. Rechts der Isar München bei Professor H. Blömer.

